

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Иванова Н.А.¹, Бурденный А.М.^{1,2}, Логинов В.И.^{1,3}, Кураева Т.Л.⁴, Носиков В.В.²

Роль полиморфных маркеров гена *IL10* в патогенезе сахарного диабета 1-го типа

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБНУ «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» РАН,
119334, г. Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени акад. Н.П. Бочкова»,
115478, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д. 1;

⁴ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Сахарный диабет типа 1 (СД1) представляет собой многофакторное заболевание, которое характеризуется аутоиммунной природой. Важным фактором в патогенезе СД1 является генетическая предрасположенность, характеризующаяся наличием функциональных однонуклеотидных замен (SNP) в генах цитокинов, ответственных за воспаление. Предполагают, что длительное хроническое воспаление приводит к необратимому разрушению β -клеток поджелудочной железы и может быть объяснено наличием функциональных полиморфных маркеров в генах-антагонистах.

Цель исследования – изучение частоты аллельных вариантов ряда полиморфных маркеров гена *IL10* при СД1 у жителей Москвы и Московской области.

Методика. В работу включено 366 больных СД 1 типа и 526 здоровых индивидов русского происхождения. Группу больных составили пациенты с наличием сахарного диабета 1 типа различной манифестации с общей медианой 41±5 лет. Обе группы выравнены по полу и возрасту. Определение генотипов полиморфных маркеров *rs1800896*, *rs1800872* и *rs3024505* гена *IL10* проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного маркера *rs1800896* гена *IL10* с повышенным риском развития СД1 ($\chi^2=15.52$, $OR=1.48$, $CI_{95\%}=1.23-1.79$, $p=0,0004$).

Заключение. Полученные результаты дополняют информацию о механизмах возникновения СД типа 1. Внедрение в практику анализа полиморфных вариантов гена *IL10* позволит выявить предрасположенность к развитию этого заболевания, его прогрессированию у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и у лиц, находящихся в группе риска.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; цитокины; ген *IL10*; полиморфизм.

Для цитирования: Иванова Н.А., Бурденный А.М., Логинов В.И., Кураева Т.Л., Носиков В.В. Роль полиморфных маркеров гена *IL10* в патогенезе сахарного диабета 1 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64 (3): 29-33.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.29-33

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, e-mail: burdenny@gmail.com

Участие авторов: дизайн эксперимента – Носиков В.В.; получение и анализ результатов – Иванова Н.А., Бурденный А.М.; сбор образцов – Кураева Т.Л.; концепция и дизайн статьи – Бурденный А.М., Иванова Н.А.;
написание и редактирование статьи – Бурденный А.М., Логинов В.И., Носиков В.В., Иванова Н.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.03.2020

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Ivanova N.A.¹, Burdennyu A.M.^{1,2}, Loginov V.I.^{1,3}, Kuraeva T.L.⁴, Nosikov V.V.²

The pathogenic role of *IL10* gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

²N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygina Str. 4, Moscow 119334, Russian Federation;

³Academician N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moskvorechje Str. 1, Moscow 115478, Russian Federation;

⁴National Medical Research Center for Endocrinology, Dmitriya Uljyanova Str. 11, Moscow 117036, Russian Federation

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a multifactorial disease of an autoimmune origin. An important factor in the pathogenesis of T1DM is genetic predisposition characterized by the presence of functional single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the cytokine genes contributing to inflammation. Long-standing, chronic inflammation is considered to result in irreversible destruction of all pancreatic β -cells and may be due to the presence of functional polymorphic markers in genes of inflammation antagonists, such as the interleukin 10 (*IL10*) gene.

Aim. The aim of this study was to determine the frequency of allelic variants in a number of *IL10* gene polymorphic markers in residents of Moscow and the Moscow Region with T1DM.

Methods. The study includes 366 patients with T1DM with different manifestations and a median duration of 41 ± 5 years and 526 healthy individuals. The groups were gender- and age-matched. Genotypes of the *rs1800896*, *rs1800872*, and *rs3024505* polymorphic markers of the *IL10* gene were determined with real-time PCR on a Real-Time CFX96 Touch amplifier (Bio-Rad, USA) with a qPCRMix-HS ready-mixed PCR kit (Eurogen, Russia) and unique primers and probes.

Results. The *rs1800896* polymorphic marker of the *IL10* gene statistically significantly correlated with increased risk of T1DM ($\chi^2=15.52$, OR=1.48, CI_{95%}=1.23-1.79, $p=0.0004$). **Conclusion.** The study results complement the information about T1DM mechanisms of origin and pathogenesis. Implementation in practice of the methods for analyzing polymorphic variants of the *IL10* gene will allow revealing a predisposition to this disease and/or its progression in patients with autoimmune diseases or in people at risk.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; cytokines; *IL10* gene; polymorphism.

For citation: Ivanova N.A., Burdenny A.M., Loginov V.I., Kuraeva T.L., Nosikov V.V. The pathogenic role of *IL10* gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2020; 64 (3):29-33. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.29-33

For correspondence: *Burdenny Alexey Mihailovitch*, Ph.D., I.s.s. of Pathogenomics and Transcriptomics laboratory of Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: burdenny@gmail.com

Contribution: experiment design – Nosikov V.V.; obtaining and analysis of results – Ivanova N.A., Burdenny A.M.; sample collection – Kuraeva T.L.; article concept and design – Burdenny A.M., Ivanova N.A.; writing and editing an article – Burdenny A.M., Loginov V.I., Nosikov V.V., Ivanova N.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Received 15.03.2020

Accepted 24.06.2020

Published 10.08.2020

Введение

В настоящее время в клинической медицине благодаря современным молекулярно-биологическим методам исследования, наблюдается значительный прогресс в понимании патогенеза многофакторных заболеваний, в том числе и сахарного диабета типа 1 (СД1). Основной причиной возникновения СД1 является органоспецифическое аутоиммунное разрушение продуцирующих инсулин β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1]. Центральная роль при этом отводится провоспалительным цитокинам. В ряде работ показано, что провоспалительные цитокины, в том числе и интерлейкин 1 (*IL1*), цитотоксичны для β -клеток, они участвуют в развитии эндотелиальной дисфункции, *IL1* в организме запускает локальную воспалительную реакцию в ткани поджелудочной железы, а также каскад продукции других цитокинов, что в конечном счёте приводит к активации Т- и В-лимфоцитов. «Хроническая» секреция *IL1* приводит к модификации Т-хелперов, которые в свою очередь активируют цито-

токсические Т-лимфоциты, воздействие которых приводит к необратимому разрушению β -клеток поджелудочной железы [2–5]. Прямым антагонистом *IL1* с противовоспалительными свойствами и со способностью ингибировать производство воспалительных цитокинов и хемокинов является *IL10*, кодируемый одноимённым геном. Данный белок действует на адаптивный и врожденный иммунитет, подавляет *IL1*, что существенно снижает производство Т-клеток. При этом должны увеличиваться выживание и пролиферация β -клеток поджелудочной железы [6].

В настоящее время опубликовано ряд работ, свидетельствующих о влиянии полиморфных маркеров генов, кодирующих противовоспалительные цитокины, в том числе и *IL10*, на риск развития СД1 [7]. Следует отметить, что в гене *IL10* таких функциональных полиморфных маркеров, влияющих на экспрессию гена, найдено около 10, в том числе наиболее значимые: G(-592)T – *rs1800872*, T(-1082)C – *rs1800896* и G(10936)

A – *rs3024505* [8, 9]. Также имеются данные о снижении количества и функциональной активности IL10 у больных с аутоиммунными заболеваниями, являющихся носителями аллеля T полиморфного маркера *rs1800872*, расположенного в промоторной области гена [10].

Полиморфный маркер *rs3024505* в отличие от двух других маркеров, расположен в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) гена IL10, и было высказано предположение, что он также может влиять на уровень экспрессии IL10 [11]. В последующих исследованиях, связанных с изучением хронических воспалительных заболеваний, была показана ассоциация *rs3024505* с синдромом Шегрена [12], болезнью Крона [13] и язвенным колитом [14]. Тем не менее вклад этих маркеров в риск развития СД типа 1 остается невыясненным.

Цель исследования – изучение частоты аллельных вариантов ряда полиморфных маркеров гена IL10 при СД типа 1 у жителей Москвы и Московской области.

Методика

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). Работа выполнена на образцах крови жителей Москвы и Московской области. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

В настоящую работу включено 2 группы лиц, выравненных по полу и возрасту. Группа больных включала 366 лиц русского происхождения (возраст 41±5 лет) с верифицированным сахарным диабетом 1-го типа с различной манифестацией. Контрольная группа включала 526 здоровых индивидов, (пациенты ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва). Выборки были этнически однородны и составлены из рус-

ских (на основании паспортных данных), не являющихся родственниками.

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров гена IL10 использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфных маркеров гена IL10 проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов (табл. 1). Обозначения полиморфных маркеров даны в соответствии с базой данных dbSNP [15].

Используемые в зондах флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX(VIC) (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди-Вайнберга для аутосомных признаков. Вся статистическая обработка результатов проводилась с помощью калькулятора для расчёта статистики, написанного в программе excel, в соответствии с формулами, предлагаемыми для расчета статистики согласно выбранному критерию. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI_{95%}), при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В работе исследовано 3 полиморфных маркера *rs1800872*, *rs1800896* и *rs3024505* гена IL10 с риском развития СД типа 1. Результаты распределения частот ал-

Таблица 1

Праймеры и зонды

| Локус | Праймеры/зонды | Температура отжига |
|--------------------|--------------------------------|--------------------|
| <i>rs1800872*</i> | F: ACAAATCCAAGACAACACTACTAAG | 60° |
| | R: ATGAATACCCAAGACTTCTCCTTGCTA | |
| | VIC/FAM: CCTACAG[G/T]ACAGGCG | |
| <i>rs1800896*</i> | F: ACAAATCCAAGACAACACTACTAAG | 60° |
| | R: ATGAATACCCAAGACTTCTCCTTGCTA | |
| | VIC/FAM: CTTCCCC[T/C]TCCCAAAG | |
| <i>rs3024505**</i> | F: ATTTGCTTATTTTCAACTCTGTGG | 60° |
| | R: AATGAATTCTGCATTTTCAGAGAAAG | |
| | VIC/FAM: GTGAGGG[G/A]GACTAGTGT | |

Примечание. *Праймеры и зонды взяты из: [16]. **Праймеры и зонды взяты из: [17].

Распределение частот исследованных полиморфных маркеров гена IL10

| rs1800872 | | | | | | |
|------------------|---------|----------|----------|--------|-------|-------------------|
| Аллель и генотип | Частота | | χ^2 | p | OR | |
| | случай | контроль | | | знач. | CI _{95%} |
| Аллель G | 0.779 | 0.816 | 1.84 | 0.175 | 0.80 | 0.57-1.11 |
| Аллель T | 0.222 | 0.184 | | | 1.25 | 0.90-1.75 |
| GG | 0.618 | 0.674 | 3.51 | 0.173 | 0.79 | 0.63-1.00 |
| GT | 0.321 | 0.284 | | | 1.04 | 0.86-1.27 |
| TT | 0.061 | 0.042 | | | 1.26 | 1.00-1.59 |
| rs1800896 | | | | | | |
| Аллель и генотип | Частота | | χ^2 | p | OR | |
| | случай | контроль | | | знач. | CI _{95%} |
| Аллель T | 0.467 | 0.566 | 8.21 | 0.004 | 0.67 | 0.52-0.88 |
| Аллель C | 0.534 | 0.435 | | | 1.48 | 1.13-1.93 |
| TT | 0.234 | 0.344 | 15.52 | 0.0004 | 0.67 | 0.56-0.81 |
| TC | 0.466 | 0.443 | | | 0.87 | 0.72-1.06 |
| CC | 0.301 | 0.213 | | | 1.48 | 1.23-1.79 |
| rs3024505 | | | | | | |
| Аллель и генотип | Частота | | χ^2 | p | OR | |
| | случай | контроль | | | знач. | CI _{95%} |
| Аллель G | 0.853 | 0.883 | 1.68 | 0.195 | 0.77 | 0.52-1.14 |
| Аллель A | 0.148 | 0.118 | | | 1.30 | 0.88-1.92 |
| GG | 0.724 | 0.776 | 3.45 | 0.179 | 0.77 | 0.59-1.02 |
| GA | 0.257 | 0.213 | | | 1.08 | 0.89-1.31 |
| AA | 0.019 | 0.011 | | | 1.30 | 0.98-1.71 |

лелей и генотипов этих полиморфных маркеров в контрольной группе и группе больных представлены в табл. 2.

Для полиморфных маркеров *rs1800872* и *rs3024505* гена IL10 статистически значимых ассоциаций с риском развития СД типа 1 выявлено не было.

В то же время нами выявлено статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа CC полиморфного маркера *rs1800896* гена IL10 в группе больных СД1 по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=15.52$, $p=0.0004$). Следует подчеркнуть, что по данному полиморфному маркеру в мировой литературе опубликовано крайне мало печатных работ [18, 19]. Данный полиморфный вариант IL10 приводит к снижению синтеза цитокина, что ведет к снижению противовоспалительной активности [20]. Таким образом, наши результаты расширяют представления о роли изученных полиморфных маркеров в патогенезе СД типа 1.

Заключение

Современные способы исследования генома GWAS (Genome-wide association study) [21] позволили выявить множество новых генов, которые могут быть ассоциированы с СД 1 типа, в том числе и IL10. Полученные

данные об ассоциации полиморфного маркера *rs1800896* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения. Раскрытие этих механизмов поможет понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1 для проведения профилактических мероприятий. Разработка и внедрение в практику методов анализа полиморфных вариантов генов, используемых для диагностики СД типа 1, позволят выявить возможность развития этой болезни и/или её прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у людей, находящихся в группе риска.

Литература

(п.п. 1; 3; 4; 6-21 см. References)

- Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Хоботова Е.С. Роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19(3): 9-12.
- Супрун Э.В., Терещенко С.В. Особенности антиоксидантного эффекта рецепторного антагониста интерлейкина-1 в условиях моделирования сахарного диабета. *Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета*. В 3-х томах. 2016: 393-7.

References

- DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391(10138): 2449-62. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V., Khobotova E.S. Role of proinflammatory cytokines in the development and progression of micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya*. 2013; 19(3): 9-13. PMID: 24300485. (in Russian)
- Urbanovych A.M., Suslyk H.I., Kozlovska Kh.Yu. Content of sP-selectin and Cytokines in Blood of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension Depending on Diabetes Compensation Condition. *International Journal of Chemistry*. 2016; 8(2): 123-8. DOI: 10.5539/ijc.v8n2p123
- Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017; 9(6): 7204-18. doi: 10.18632/oncotarget.23208
- Suprun E.V., Tereshhenko S.V. *The antioxidant effect features of the interleukin-1 antagonist receptor in diabetes mellitus modeling. The University science: a view into the future. The content of the international scientific-practical conference devoted to the 81st anniversary of the Kursk State Medical University and the 50th anniversary of the Faculty of Pharmacy. In 3 volumes. [Osobennosti antioksidantnogo effekta retseptornogo antagonista interleykina-1 v usloviyakh modelirovaniya sakharnogo diabeta. Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 81-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta i 50-letiyu farmatsevticheskogo fakul'teta]. Kursk; 2016: 393-7. (in Russian)*
- Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(4): 984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
- Blanter M., Sork H., Tuomela S., Flodström-Tullberg M. Genetic and Environmental Interaction in Type 1 Diabetes: a Relationship Between Genetic Risk Alleles and Molecular Traits of Enterovirus Infection? *Curr Diab Rep*. 2019; 19(9): 82. doi: 10.1007/s11892-019-1192-8
- Baxter A.G., Jordan M.A. From markers to molecular mechanisms: type 1 diabetes in the post-GWAS era. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9(4): 201-23. doi: 10.1900/RDS.2012.9.201
- Shu Y., Chen Y., Luo H., Li H., Tang J., Liang Y. et al. The Roles of IL-10 Gene Polymorphisms in Diabetes Mellitus and Their Associated Complications: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2018; 50(11): 811-5. doi: 10.1055/a-0651-5051
- Ying B., Shi Y., Pan X., Song X., Huang Z., Niu Q. et al. Association of polymorphisms in the human IL-10 and IL-18 genes with rheumatoid arthritis. *Mol. Biol. Rep*. 2011; 38(1): 379-85.
- Doecke J.D., Simms L.A., Zhao Z.Z., Huang N., Hanigan K., Krishnaprasad K. et al. Genetic susceptibility in IBD: overlap between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2013; 19: 240-5.
- Colafrancesco S., Ciccacci C., Priori R., Latini A., Picarelli G., Arienzo F. et al. STAT4, TRAF3IP2, IL10, and HCP5 Polymorphisms in Sjögren's Syndrome: Association with Disease Susceptibility and Clinical Aspects. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 7682827. doi: 10.1155/2019/7682827
- Mijac D., Petrovic I.V., Djuranovic S., Perovic V., Bojic D., Culafic D. et al. The Polymorphism rs3024505 (C/T) Downstream of the IL10 Gene Is Associated with Crohn's Disease in Serbian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Tohoku J Exp Med*. 2016; 240(1): 15-24. doi: 10.1620/tjem.240.15
- Andersen V., Ernst A., Christensen J., Østergaard M., Jacobsen B.A., Tjønneland A. et al. The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in a Danish case-control study. *BMC Med Genet*. 2010; 11: e82. doi: 10.1186/1471-2350-11-82
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>, Build 153, Released: July 9, 2019.
- Armingohar Z., Jørgensen J.J., Kristoffersen A.K., Schenck K., Dembic Z. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases. *Journal of Oral Microbiology*. 2015; 7:1, 26051. DOI: 10.3402/jom.v7.26051
- Franke A., Balschun T., Karlsen T.H., Sventoraityte J., Nikolaus S., Mayr G. et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet*. 2008; 40(11): 1319-23. doi: 10.1038/ng.221.
- Mohebbatikaljahi H., Menevse S., Yetkin I., Demirci H. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (-1082A/G, -819T/C and -592A/C) in type 1 diabetes mellitus in Turkish population. *J Genet*. 2009; 88(2): 245-8.
- Reynier F., Cazalis M.A., Lecoq A., Paye M., Rosa A., Durand A. et al. Lack of association of IL-10 promoter gene variants with type 1 diabetes in a French population. *Hum Immunol*. 2006; 67(4-5): 311-7.
- Posadas-Sánchez R., Angeles-Martínez J., Pérez-Hernández N., Rodríguez-Pérez J.M., López-Bautista F., Flores-Domínguez C. et al. The IL-10-1082 (rs1800896) G allele is associated with a decreased risk of developing premature coronary artery disease and some IL-10 polymorphisms were associated with clinical and metabolic parameters. The GEA study. *Cytokine*. 2018; 106: 12-8. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.028
- Gao P., Uzun Y., He B., Salamati S.E., Coffey J.K.M., Tsalikian E., Tan K. Risk variants disrupting enhancers of TH1 and TREG cells in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(15): 7581-90. doi: 10.1073/pnas.1815336116

Сведения об авторах:

Иванова Наталья Анатольевна, мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Бурденный Алексей Михайлович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Логинов Виталий Игоревич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН;

Кураева Тамара Леонидовна, доктор мед. наук, проф., руководитель отд-ния сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Носиков Валерий Вячеславович, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. постгеномных молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН.